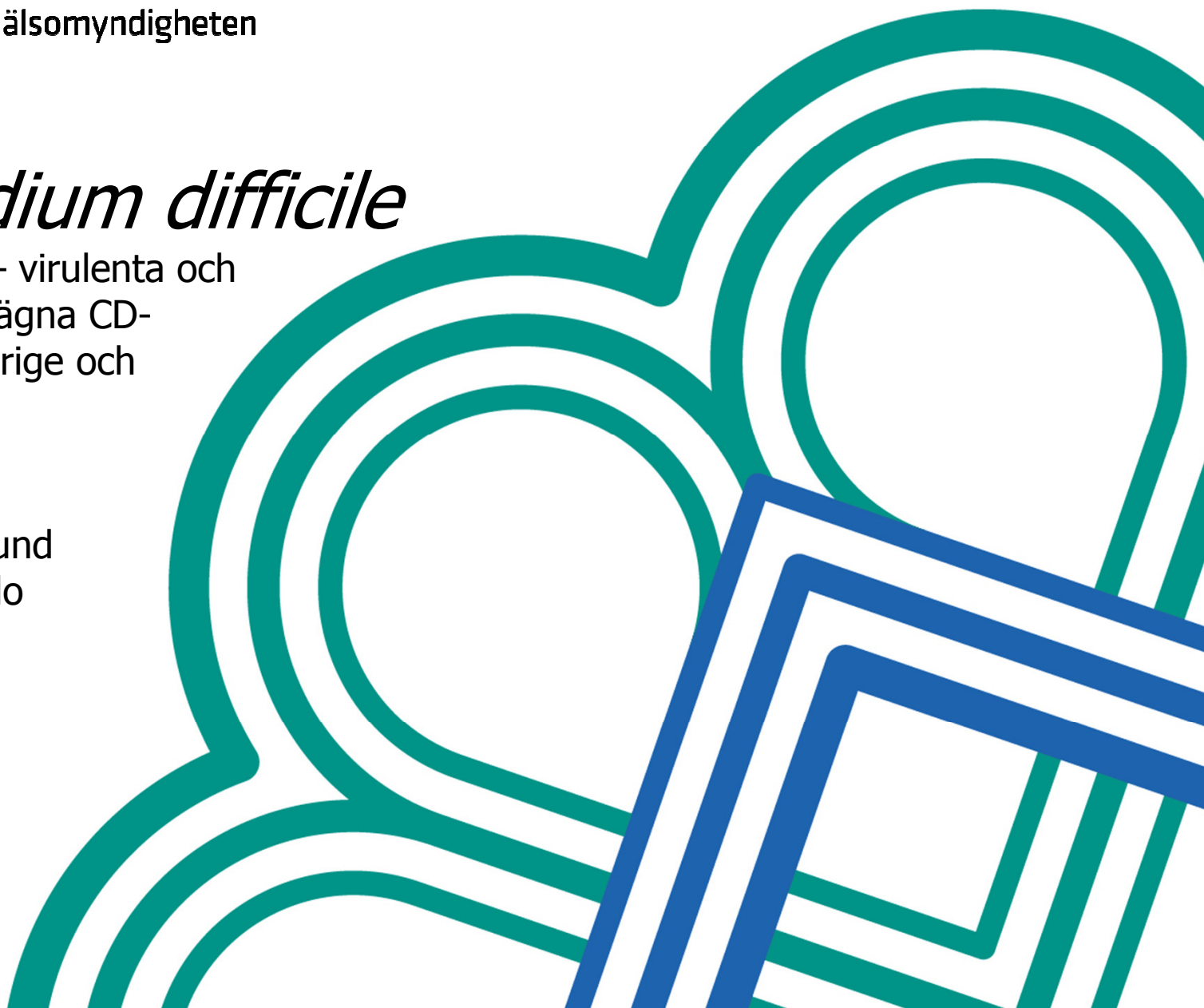


Folkhälsomyndigheten

Clostridium difficile

Epidemiologi – virulenta och
spridningsbenägna CD-
stammar i Sverige och
Europa

Thomas Åkerlund
Barbro Mäkitalo
20150416



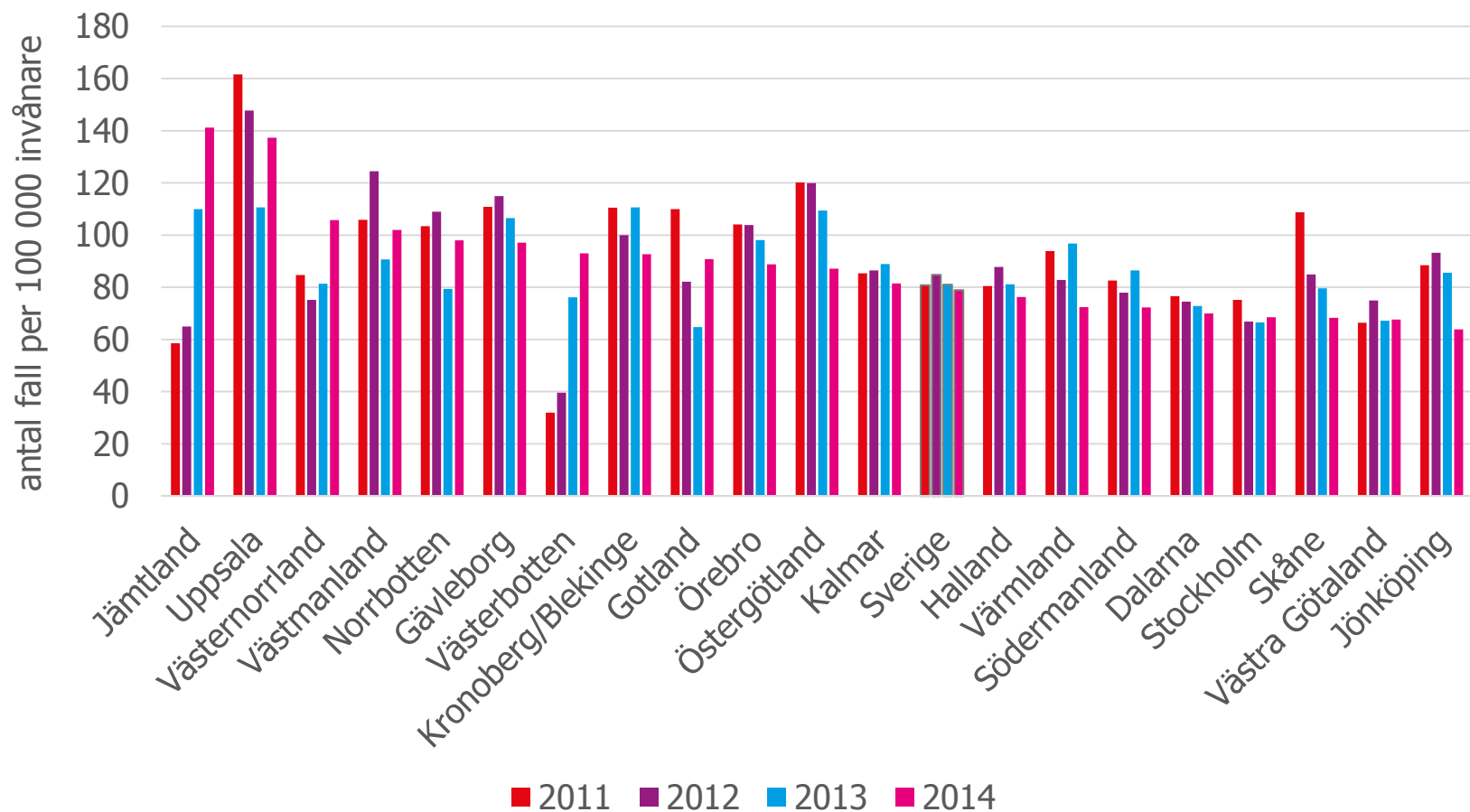
***Clostridium difficile* – syfte med presentationen**

- Övervakning och preliminära resultat 2014
- Typer som orsakar utbrott
- Metoder för att upptäcka smittspridning
- Antibiotikaanvändning, moxifloxacin
- Incidens - riktmärken

Fallrapportering

- Laboratiebaserad, sker via en applikation i SMInet2
- Påbörjades 2009, full täckning 2012
- Kan rapportera totala antalet fall, nydiagnostiserade fall samt ålder och kön
- Syfte: att få en baslinje för antalet fall och kunna se avvikelser, ex:
 - Utbrott
 - Diagnostik
- Presenteras veckovis på Folkhälsomyndighetens hemsida
 - Nya grafer med föregående års glidande medelvärde
 - PDF format som helhet
- Hel- och halvårsrapporter med analys

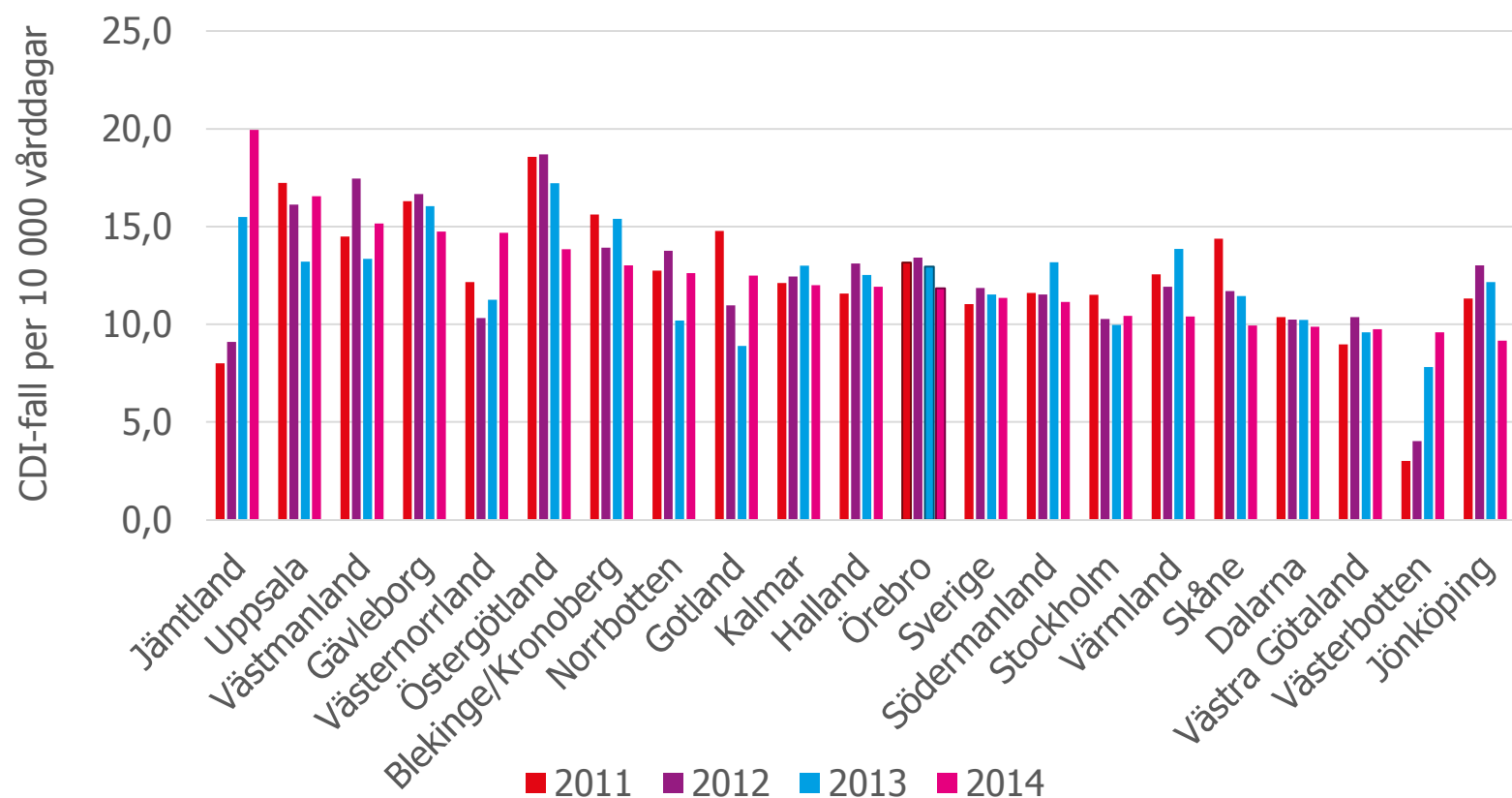
Antal nya fall av *C. difficile* per 100 000 invånare 2011-2014



Incidens i siffror

- 2007: 90/100 000 invånare
- 2012: 85/100 000 invånare
- 2013: 81/100 000 invånare
- 2014: 79/100 000 invånare
- 12 % minskning, ca 1000 patienter färre, 30-40 miljoner kr sparade kostnader
- Hur lågt går det att komma? (Jönköping 64/100 000)
- Not: Minskning trots införande av mer känslig diagnostik! (PCR/NAAT)

***C. difficile*-fall per 10 000 vård dagar 2011-2014**



2014 använt
vård dagar för
2013



Folkhälsomyndigheten

Övervakning av typer

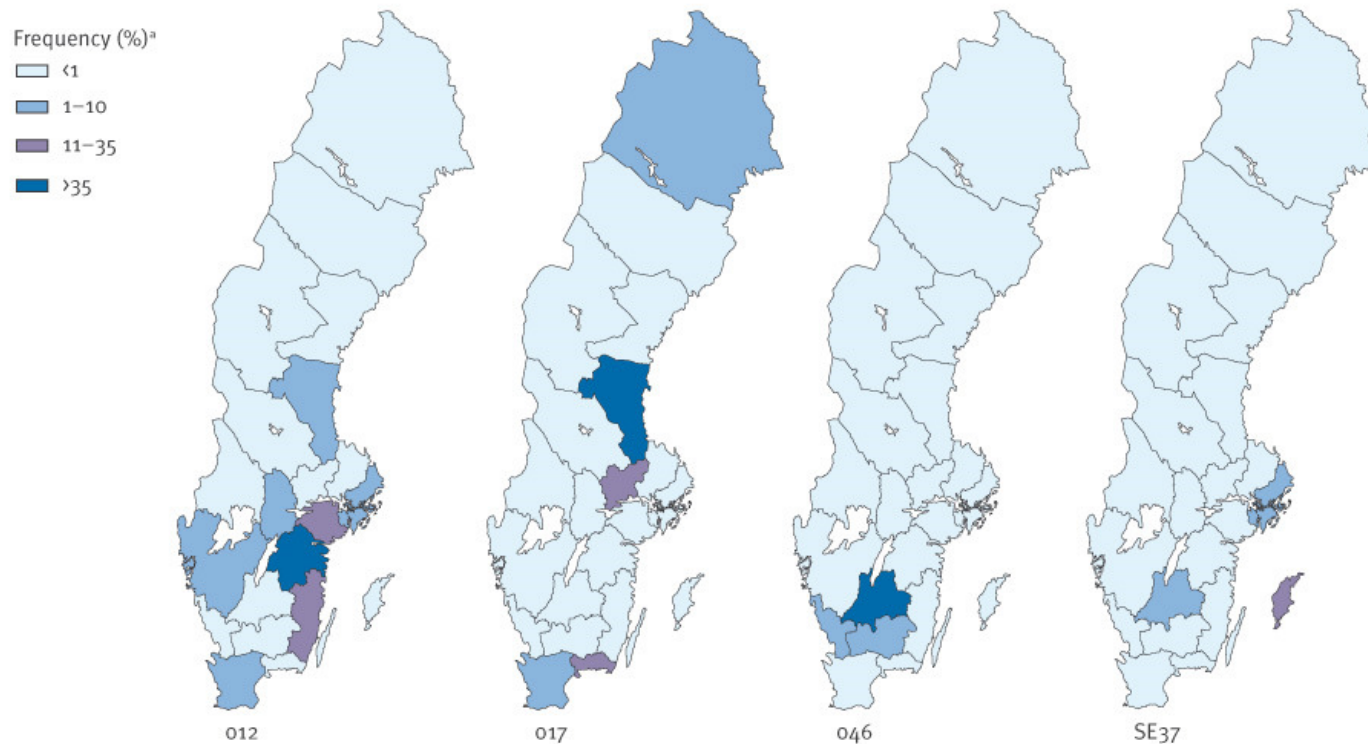
- Sker genom insamling av isolat två gånger per år
- Insamling även av aktuell diagnostik och data kring andel positiva vs andel odlingspositiva
- PCR ribotypning
 - Infört ny metod med kapillärgelelektrofores
 - Mer automatiserad analys, mindre reagens och tidsåtgång per prov
- Test för känslighet mot antibiotika:
 - Indikatorantibiotika: moxifloxacin, erytromycin, klindamycin
 - Behandlingsalternativ: metronidazol, vankomycin
- Syfte
 - Övervaka särskild aggressiva eller spridningsbenägna typer
 - Övervaka diagnostiken

Nosokomial spridning

Akerlund et al., Eurosurveillance 2011

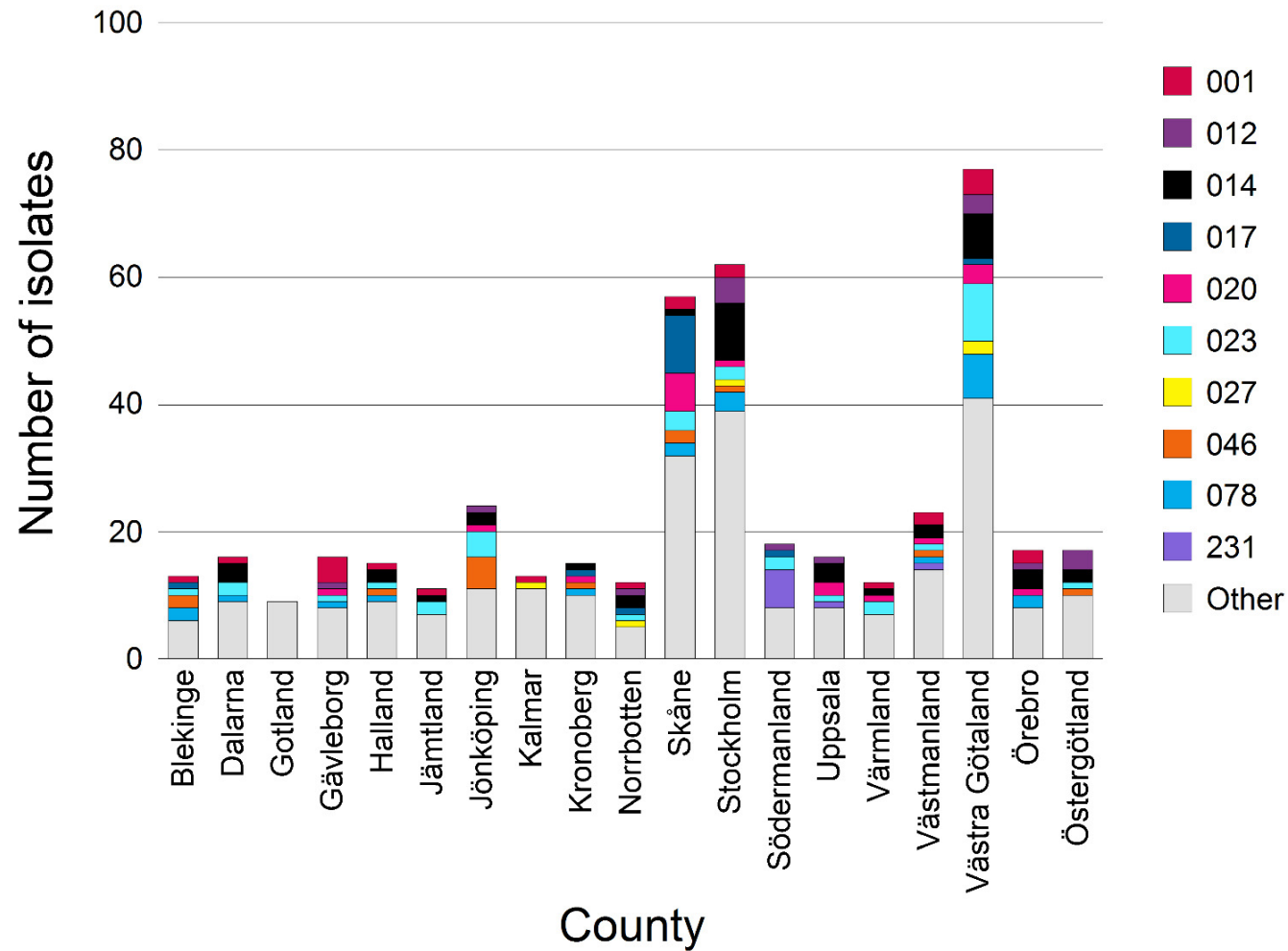
FIGURE 5

Geographical distribution of *Clostridium difficile* PCR ribotypes associated with decreased moxifloxacin susceptibility in all 21 counties, Sweden, 2009 (n=57)

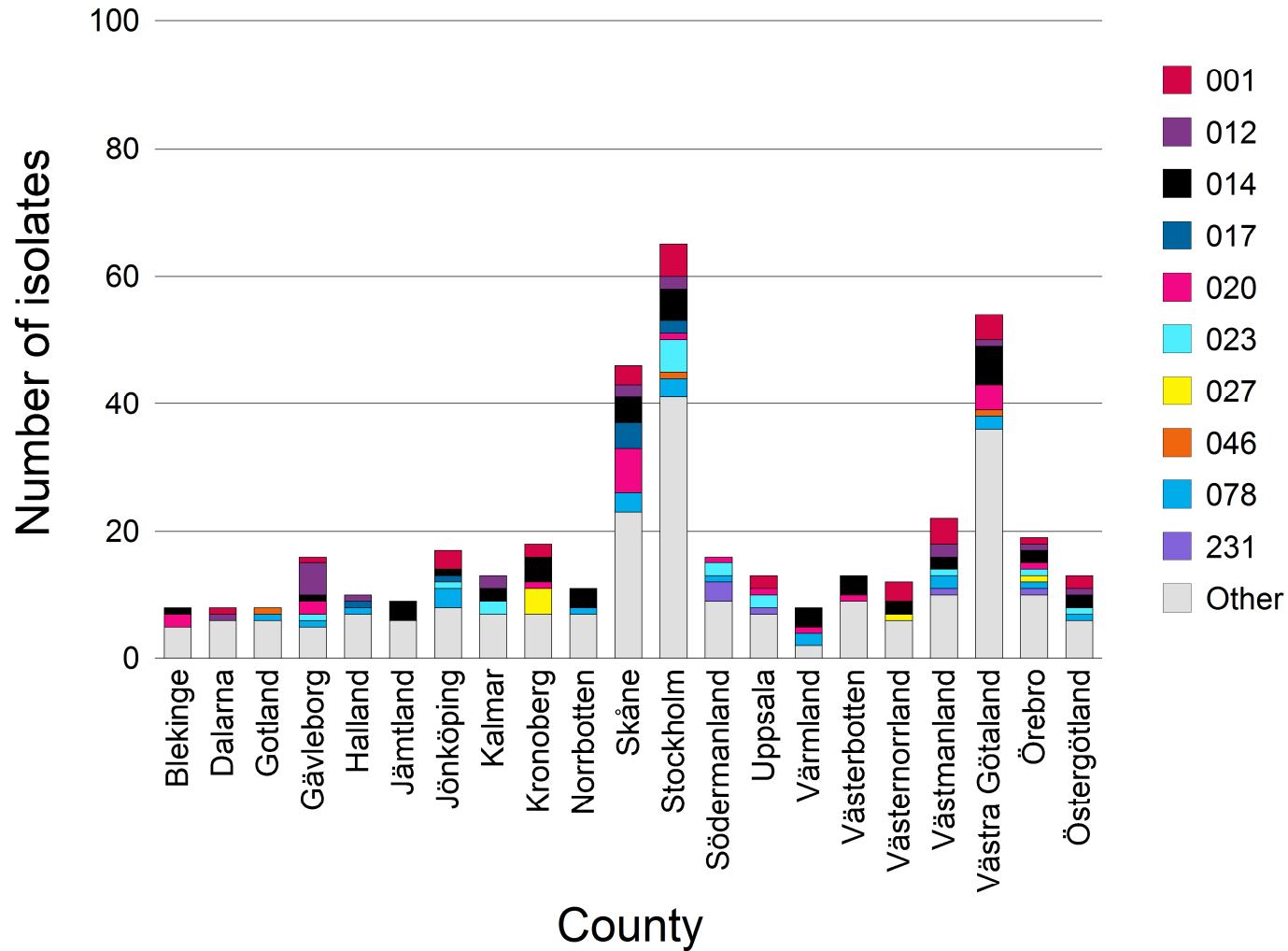


^a The frequency is calculated as the number of isolates of the indicated type divided by the total number of screened isolates for each county multiplied by 100.

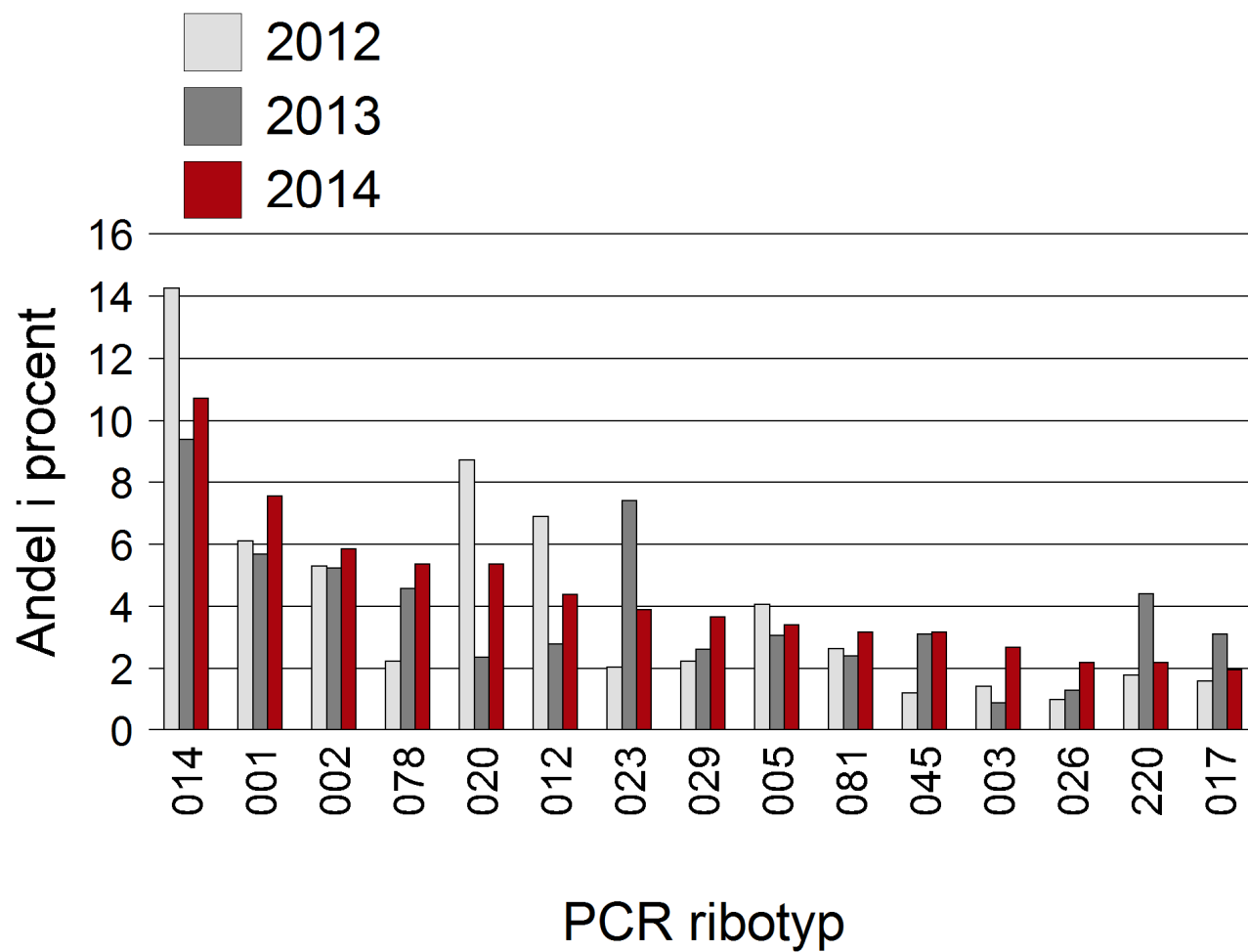
Resultat per län 2013



Resultat per län 2014



Typer 2012-2014



Typersom signifikant klustrar

Typ	2009	2010	2011	2012	2013	2014
001	0,95	0,45	0,65	0,65	0,057	0,56
012	<0,001	0,007	<0,001	<0,001	0,44	0,048
014	0,022	0,067	0,92	0,54	0,21	0,14
017	<0,001	0,003	0,033	0,0032	0,021	0,66
020	0,012	0,67	0,68	ns	0,72	0,21
023	0,71	0,028	0,006	ns	0,47	0,17
027						0,0014
046	<0,001	0,002	0,008	0,19	0,021	0,74
078	0,31	0,25	0,23	ns	0,83	0,64
081						0,046
231	0,23	0,18	0,209	<0,001	<0,001	0,021

Hur kan dessa typer upptäckas?

- Genom odling och vidare karaktärisering
- Lokal kännedom om fallstatistik, baslinje
- Testa för moxifloxacinresistens vid misstanke om utbrott!
- MALDI-typning
 - Ny metod, snabbtest
 - Mjukvara/databas vid FoHM utarbetas, metodstöd, validering
 - Konsultera Örebro för verifieringar och uppföljning PCR ribotypning
- Övervakning fortsätter, insamling av kunskap kring andra typer och deras kännetecken, årsrapport med analys på FoHM

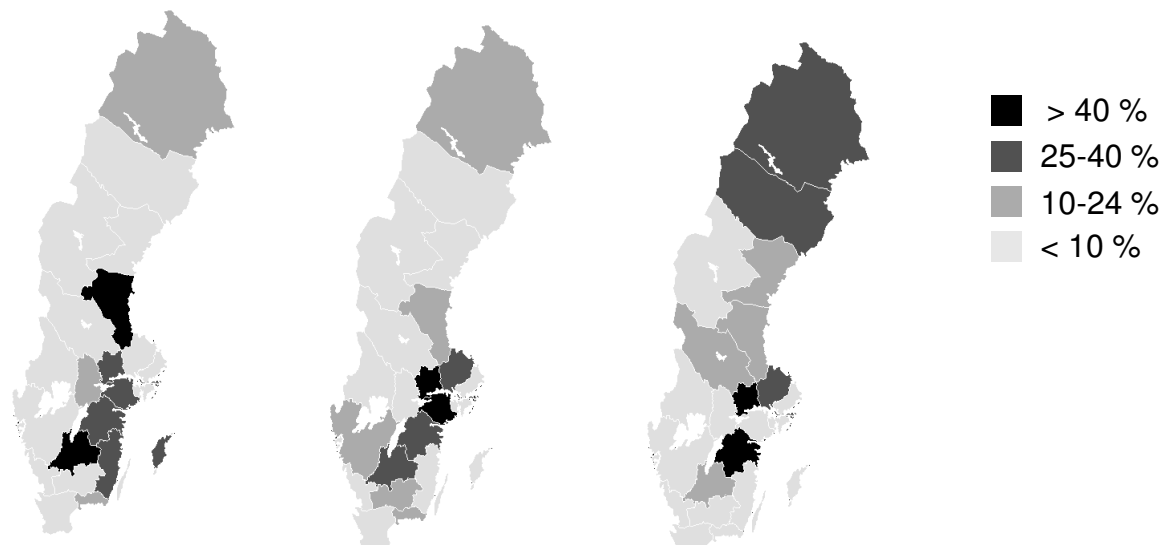
Resistens som riskfaktor för spridning

- Utbrottet 2008-2009 i Stockholm med typ 231 (kinoloner)
- Ökad kinolonanvändning korrelerar med ökad lokal incidens.
 - Kanerva M, et al. Regional differences in *Clostridium difficile* infections in relation to fluoroquinolone and proton pump inhibitor use, Finland, 2008-2011. Infect Dis (Lond). 2015 Apr 2:1-6.
- Freeman et al; Pan-European Longitudinal Surveillance of Antibiotic Resistance among Prevalent *Clostridium difficile* Ribotypes' Study Group. Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes. Clin Microbiol Infect. 2015 Mar;21(3)
 - *Well-known epidemic ribotypes 027 and 001/072 were associated with multiple antimicrobial resistance, but high levels of resistance were also observed, particularly in 018 and closely related emergent ribotype 356 in Italy. This raises the possibility of antimicrobial exposure as the underlying reason for their appearance, and highlights the need for ongoing epidemiological and antimicrobial resistance surveillance.*

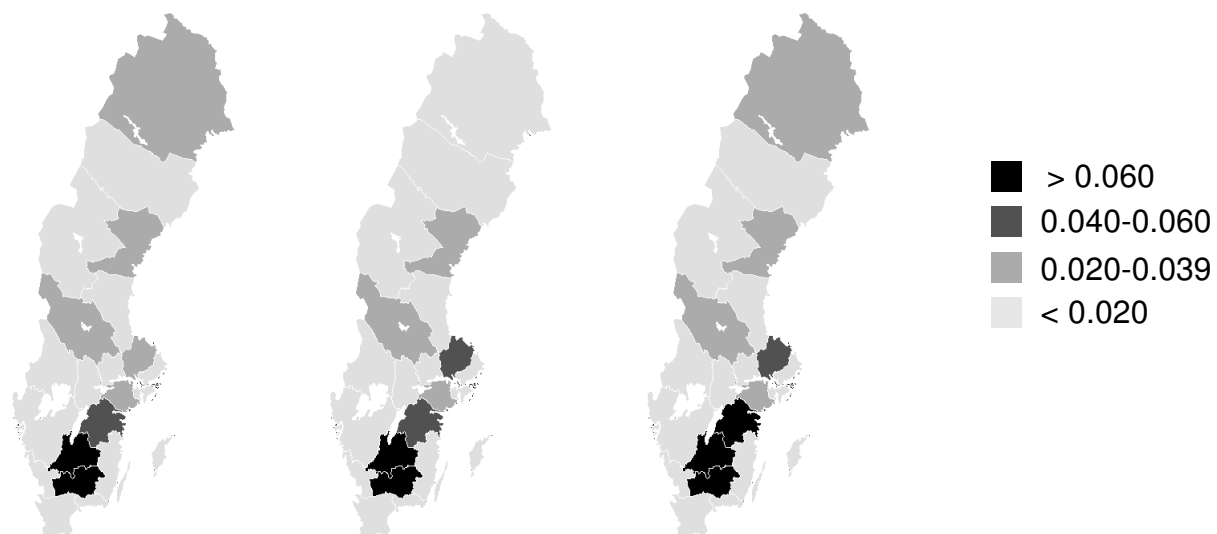
Virulens och resistens?

- Typ 027 den mest studerade
- Typ 078 och typ 017 högre mortalitet i en stor studie
 - Fourteen-day mortality was highest in clade 5 (25%; all PCR ribotype 078/ST 11 [10]), then clade 2 (20%; 99% PCR ribotype 027/ST 1), clade 4 (14%; 97% A-B+ PCR ribotype 017/ST 37), and clade 1 (12%); lowest mortality occurred in clade 3 (7%; all PCR ribotype 023).
 - (Walker AS, et al; Relationship between bacterial strain type, host biomarkers, and mortality in *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 2013 Jun;56(11):1589-600.)
- Ovan ej studerat rörande antibiotika och resistens. Moxifloxacin kan vara riskfaktor som ger högre kolonisering, incidens och svårare symptom.
 - (Phillips ST, et al. Susceptibility of hamsters to infection by historic and epidemic BI *Clostridium difficile* strains during daily administration of three fluoroquinolones. Anaerobe. 2011 Aug;17(4):166-9.)

Moxifloxacin-resistens

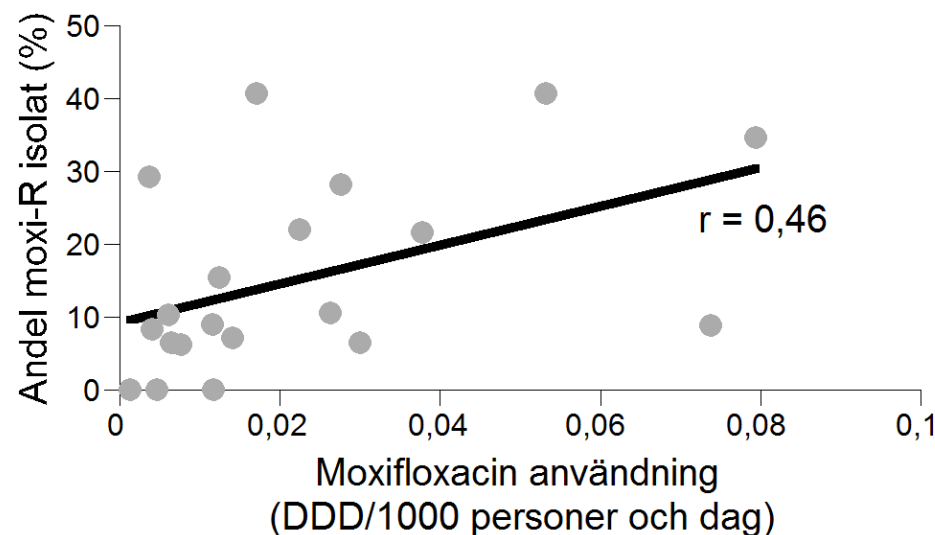


Moxifloxacin-förbrukning

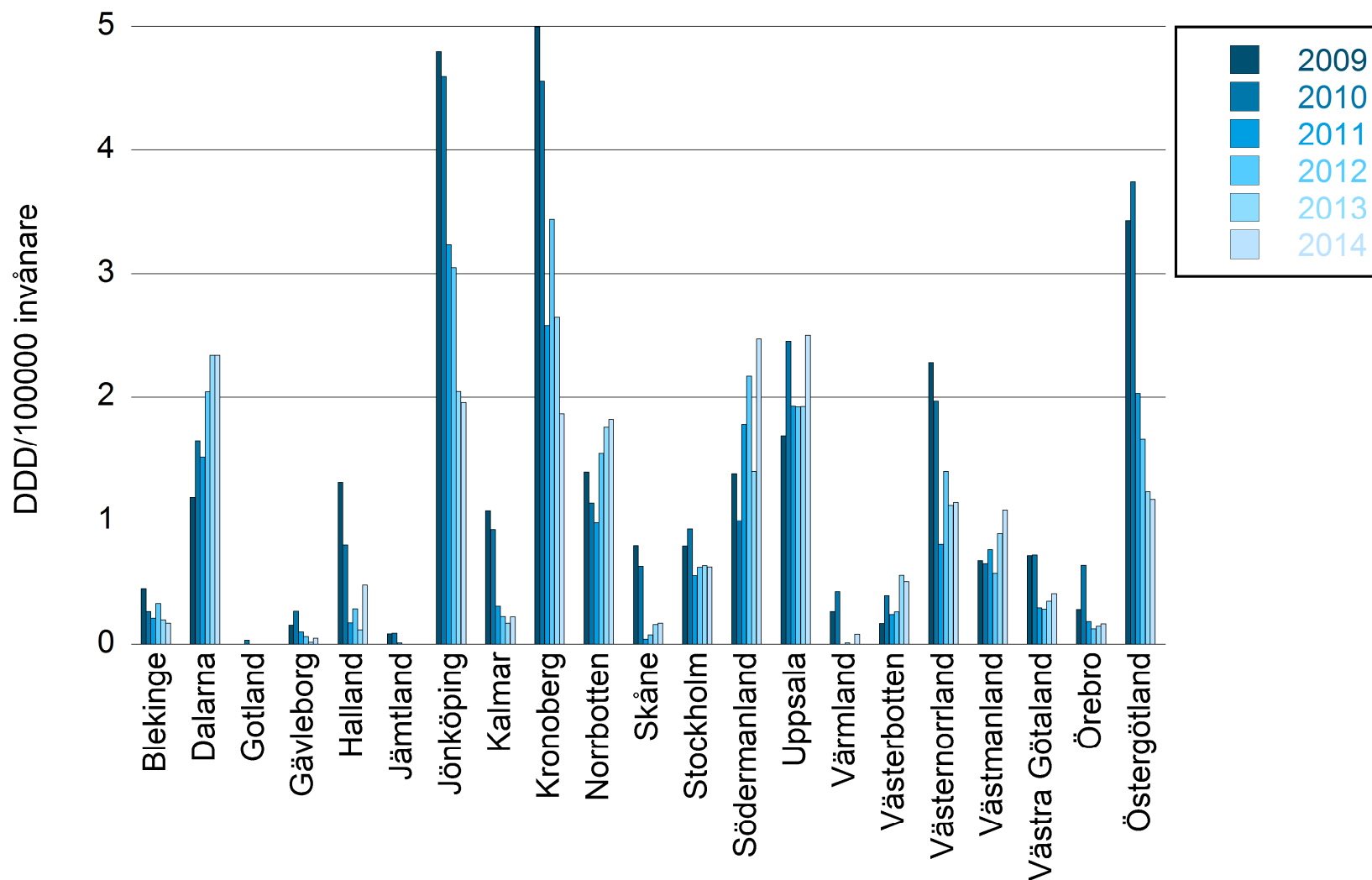


Orsak till deras utbredning?

- Resistens – selektion
- Trolig hypotes att vissa antibiotika stör tarmfloran mer – *C. difficile* resistent mot dessa får mer överväxt
 - Vilket riskerar större spridning
 - Allvarligare symptom
- Moxifloxacin 2011:



Användning av moxifloxacin



Minskning av typer associerade med moxifloxacinresistens

- Östergötland: Från 50 % till 7 % typ 012 mellan 2012-2014
– Parallell minskning av moxifloxacinförskrivning med ca 70 % 2010-2014
- Jönköping: Från 45 % till 0 % typ 046 mellan 2009-2014
– Parallell minskning av moxifloxacinförskrivning med 60 % 2009-2014
- Fråga till auditoriet: Har något mer gjorts i Östergötland ur vårdhygieniskt perspektiv för *C. difficile*?

Sammanfattning

- Spridning/utbrott associerade med typer som ffa är resistenta mot moxifloxacin
- Minskning av incidens i landet och flera landsting
- Kraftig minskning av kluster i vissa län; samtidigt kraftig minskning av moxifloxacinförskrivning
- Incidensmål; under 10 per 10000 vård dagar rimligt?
 - 7/10000 i EUCLID, dock stor variation i provtagning
- Övervakning genom odling, resistenstest, snabbtypning viktigt
 - Relevant organisation, utbildning, uppmärksamhet, vårdhygien, antibiotikaanvändning är preventionsåtgärderna!

